



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

**INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS SOCIALES
DE LOS TRABAJADORES DEL ESTADO**
HOSPITAL REGIONAL GENERAL IGNACIO ZARAGOZA

**SUPERVIVENCIA LIBRE DE PROGRESIÓN CON SORAFENIB EN CÁNCER DE
TIROIDES BIEN DIFERENCIADO LOCALMENTE AVANZADO, RECURRENTE O
METASTÁSICO REFRACTARIO A YODO O CON DOSIS ACUMULADA DE
600MCI EN HOSPITAL REGIONAL GRAL. IGNACIO ZARAGOZA**

TESIS DE POSGRADO PARA
OBTENER EL TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA

PRESENTA
DR. JONATHAN MENDOZA BARRAGÁN

ASESORES:
Dra. Denisse Añorve Bailón
Dr. René García Sánchez

CIUDAD DE MEXICO, AGOSTO 2016



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

DR. ARMANDO PEREZ SOLARES
JEFE DE ENSEÑANZA E INVESTIGACION

DR. RENE GARCIA SANCHEZ
COORDINADOR DE ENSEÑANZA E INVESTIGACION
ASESOR DE TESIS

DR. VICTOR GARCIA BARRERA
JEFE DEL SERVICIO DE MEDICINA INTERNA
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE MEDICINA INTERNA

DRA. DENISSE AÑORVE BAILON
ASESOR DE TESIS

ÍNDICE

AGRADECIMIENTOS	4
I. RESUMEN	5
II. INTRODUCCIÓN	7
III. PROBLEMA	11
IV. HIPOTESIS	12
V. OBJETIVO	13
VI. JUSTIFICACION	14
VII. MATERIAL Y METODOS	15
VIII. RESULTADOS	19
IX. DISCUSIÓN	22
X. CONCLUSIONES	23
XI. APENDICES	24
XII. REFERENCIAS	25

AGRADECIMIENTOS

Quisiera agradecer, de manera significativa, a todos aquellos que han contribuido estando a mi lado durante esta viaje llamado residencia.

A mi familia por el apoyo constante tanto en momentos buenos como de crisis, si estoy aquí por culminar este escalón es debido a ustedes.

A mis compañeros, amigos y profesores, todos de gran calidad humana. Por el estímulo brindado a seguir adelante aun cuando el camino era difícil.

A la Dra. Denisse Añorve Bailón al tener las puertas abiertas de su consultorio para resolver mis inquietudes, por su preocupación constante por la calidad de este trabajo y por confirmarme la pasión por el estudio de la oncología. Al servicio de Oncología Médica por ayudarme con una gran amabilidad a realizar esta tesis.

Por último, a Karla Quevedo Gutiérrez, quien el destino azaroso coloco en mi camino, y que sin esperarlo se ha convertido en piedra angular de mis días, y cuyo brillo propio me fuerza a ser mejor.

I.- RESUMEN

PALABRAS CLAVE: Cáncer de tiroides, sorafenib, metástasis, yodo radiactivo

INTRODUCCION: El cáncer de tiroides es la neoplasia endocrina más frecuente, en México las cifras conocidas son de 3036 casos y 702 muertes relacionadas de acuerdo a lo reportado por cifras de GLOBOCAN en 2012.

Se trata de una neoplasia con comportamiento habitualmente de crecimiento lento y regularmente detectado en fases tempranas de la enfermedad, sin embargo un porcentaje no despreciable de 10-15% de los pacientes tendrán refractariedad al tratamiento de primera línea con subsecuente progresión local o metastásica, para esta clase de paciente anteriormente no se contaba con una terapéutica eficaz y segura en términos de toxicidad.

El sorafenib es un inhibidor multikinasa que posee propiedades antiproliferativas y antiangiogénicas in vitro e in vivo contando con indicación para cáncer renal metastásico y hepatocarcinoma, en donde se cuenta con suficiente experiencia en el manejo de estos pacientes y la toxicidad relacionada al fármaco. En noviembre 2013 fue aprobado para el tratamiento de cáncer de tiroides, al momento no se cuenta con información que avale la reproducibilidad en población mexicana.

Por esta razón los autores de este estudio consideramos adecuado desarrollar un estudio retrospectivo para evaluar la supervivencia libre de progresión en pacientes que han recibido sorafenib.

OBJETIVO. Conocer la supervivencia libre de progresión con sorafenib en pacientes con cáncer de tiroides bien diferenciado localmente avanzado o metastásico refractario a yodo radioactivo en Hospital Regional Gral. Ignacio Zaragoza

MATERIAL Y MÉTODOS. Estudio retrospectivo, observacional. Se analizaron los expedientes de pacientes con cáncer de tiroides bien diferenciado localmente avanzado o metastásico refractario a yodo radioactivo en Hospital Regional Gral. Ignacio Zaragoza, atendidas en el servicio de Oncología Médica en el periodo comprendido de Mayo 2012 a Mayo 2016.

Se incluyeron pacientes de mayores de 18 años con cáncer de tiroides bien diferenciado localmente avanzado o metastásico refractario a yodo radioactivo que recibieron sorafenib.

RESULTADOS. De los 8 expedientes incluidos se documento que 5 pacientes fueron del género femenino y 3 del género masculino. La dosis de I^{131} recibida fue variable desde un rango de 0 hasta los 600 mCi. Al inicio de sorafenib la localización de lesiones extratiroideas también fue variable sin embargo en 50% de los pacientes se documentaron lesiones metastásicas tanto a nivel ganglionar como pulmonar. La mediana en tiempo de aparición de para las lesiones metastásica fue de 23 meses.

La dosis inicial también fue variada y que el aumento o disminución de la misma estuvo en relación con los efectos adversos presentados. Siendo estos los más frecuentes: gastrointestinales (diarrea grado I-II), dermatológicos (síndrome mano pie grado I-II), y mucositis (GI-II). Solo un paciente amerito suspensión de tratamiento definitivo por presentar mucositis GIII.

Se obtuvo una mediana en supervivencia libre de progresión de 11.5 meses.

CONCLUSIONES. En nuestra población se observo que la indicación para inicio se sorafenib estuvo dada mas por la presencia de recurrencia y/o enfermedad metastásica que por la acumulación de dosis de I^{131} . Los efectos adversos fueron menores siendo controlados o abolidos con la disminución de la dosis. La supervivencia libre de progresión fue de 11.5 meses, siendo muy inferior a la reportada en los estudios prospectivos disponibles.

II. INTRODUCCIÓN

El cáncer de tiroides es la neoplasia endocrina más frecuente, en México de acuerdo a cifras de GLOBOCAN 2012 se reportaron 3036 casos y 702 muertes relacionadas.

El diagnóstico de cáncer tiroideo se ha triplicado durante las últimas tres décadas, probablemente asociado a incremento en su detección. El cáncer tiroideo se divide en tres grandes grupos: bien diferenciado, anaplásico y medular. En el cáncer tiroideo bien diferenciado el cáncer papilar es por mucho el más común (80-85%), siguiendo en frecuencia el cáncer folicular (10-15%) y por último el carcinoma de células de Hürthle (3-5%). (11)

En México de acuerdo a cifras de GLOBOCAN 2012 se reportaron 3036 casos con 702 muertes relacionadas. (10) Representa el 2.5% del total de neoplasias malignas, con una incidencia de 3 por 100,000 y mortalidad de 0.6 por 100,000 habitantes, tiene una relación mujer: hombre de 4.4:1, una máxima frecuencia entre los 41 a 50 años y el 60% de los casos acontece entre los 31 a 60 años (1)

La mayoría de los carcinomas bien diferenciados de tiroides tienen un crecimiento lento por lo que regularmente son detectados en fases tempranas. (5)

El tratamiento actual para el cáncer de tiroides bien diferenciado incluye tiroidectomía y subsecuentemente supresión de hormona estimulante de tiroides (TSH) usando levotiroxina. La ablación con yodo radioactivo es a menudo administrada postoperatoriamente para eliminar dudas sobre presencia de micro-metástasis que llevaran a enfermedad recurrente, para la mayoría de los pacientes este tratamiento es altamente eficaz con tasas de supervivencia a 5 años entre 83 a 98% dependiendo de la edad y subtipo histológico. Sin embargo, 10-15% de los pacientes tendrán refractariedad al tratamiento con yodo radioactivo; este subgrupo se considera de mal pronóstico con tasa de supervivencia a 5 años del 66% y de sólo 10% a los 10 años. (4)

Las dosis de yodo radioactivo son administradas empíricamente y son determinadas por las características de la enfermedad y edad del paciente. La dosis "óptima" de yodo radioactivo es generalmente una única administración de 1- 5 GBq (equivalente a 27 - 137 mCi) pero dentro de este rango permanece en controversia la dosis óptima. (9)

Durante la evolución de la enfermedad puede presentarse recurrencia locorregional o a distancia. En el caso de las recurrencias locorregionales se prefiere el manejo quirúrgico de las mismas, y en caso de enfermedad no resecable se consideran nuevas dosis de yodo radiactivo cuyo rango es el mismo que el previamente comentado.

El periodo de tiempo recomendado entre dos dosis ablativas es de al menos 6 meses, ya que administrarlo en periodos más cortos de tiempo podría incrementar la frecuencia de complicaciones. [\(15\)](#)

Menos de 5% de los pacientes que tienen enfermedad metastásica local o a distancia pueden ser refractarios a yodo radioactivo. La definición actual de radioyodorresistencia incluye uno o más de los siguientes puntos:

1. Ausencia de captación desde el comienzo del tratamiento,
2. Pérdida de la capacidad de captación de yodo radiactivo en el seguimiento,
3. Presencia de una o más lesiones metastásicas del cáncer tiroideo diferenciado que no capten yodo radioactivo y 4. Evidencia clínica que el yodo radioactivo no sigue produciendo beneficio a pesar de que exista captación en la lesión metastásica. Esta situación generalmente ocurre cuando se alcanzan dosis acumuladas de 600 mCi de yodo radioactivo. [\(8\)](#)

Las complicaciones tardías del uso de yodo radioactivo son múltiples: fibrosis pulmonar post radiación (<1% de los pacientes con metástasis pulmonar), tumores malignos secundarios como leucemias o tumores sólidos (<1%) observados cuando hay dosis acumulativas mayores a 540 mCi, supresión de medula ósea permanente (raro), hipoespermia o azoospermia crónica en dosis mayores a 378 mCi, inicio prematuro de menopausia y sialadenitis con xerostomía crónica frecuente en el contexto de múltiples sesiones. [\(9\)](#) Por todo lo anterior no se recomienda una dosis acumulada mayor de 600mCi de yodo radiactivo.

En el grupo de pacientes con enfermedad metastásica, con criterios para radioyodorresistencia las guías internacionales [\(15,16\)](#) recomiendan el uso de inhibidores de tirocincinasa y/o inclusión a protocolos de investigación.

En el cáncer tiroideo bien diferenciado destacan las mutaciones en el gen RET que originan un gen quimérico llamado RET/PTC activado (30-60% en cáncer papilar). Existen otras mutaciones no

menos importantes como las translocaciones activadoras del gen BRAF (50% casos) y el gen RAS que inducen vías de señalización intracelulares. Las mutaciones del gen BRAF son frecuentes en edad avanzada y les confieren mayor agresividad biológica al tumor. (1)

Se ha determinado el rol que tienen las mutaciones en las vías de señalización intracelular RET-RAS-RAF-MAPK para el desarrollo y progresión del carcinoma bien diferenciado de tiroides. Las mutaciones del cinasa RAS tipo B (BRAF V600E) han sido reportadas en 29-69% de los carcinomas papilares asociándose a enfermedad persistente, recurrente y a mayor tasa de metástasis ganglionares y etapas más avanzadas de la enfermedad (5) ya que se ha documentado que expresan en menor medida el transportador sodio/yoduro (NIS) lo que traduce una eficacia limitada de yodo radioactivo y menor respuesta a supresión de TSH. (1)

Se conoce que los carcinomas foliculares (50%) y el carcinoma de células de Hürthle (12%) tienen mutaciones en el gen RAS y en PIK3CA. Esta vía de señalización RET-RAS-RAF lleva a síntesis de factor de crecimiento del endotelio vascular (VEFG) y a su receptor (VEFGR) a través de una interconexión con el receptor de factor de crecimiento epitelial (EFGR). (5)

Anteriormente el único tratamiento de primera línea disponible aprobado por la FDA para pacientes con cáncer de tiroides refractario a yodo era doxorrubicina a pesar de estudios que demostraban su alta toxicidad y pobre eficacia. (4)

En los últimos años como consecuencia del mejor entendimiento de la génesis tumoral del cáncer tiroideo se han identificado anomalías biológicas que han resultado blanco de terapia por nuevos agentes terapéuticos. (5)

En el manejo actual para pacientes con enfermedad yodo refractaria o que han alcanzado dosis acumulada mayor de 600mCi de yodo radiactivo se encuentran en estudio diferentes Inhibidores de tirosinasa (ITKs); lo cual revolucionó el tratamiento y pronóstico de estos pacientes.

El sorafenib es un inhibidor multikinasa que posee propiedades antiproliferativas y antiangiogénicas in vitro e in vivo. Inhibe las dianas presentes en la célula tumoral (CRAF, BRAF, V600E, KIT y FL3) así como la vascularidad tumoral (CRAF, VRGFR-2, VRGFR-3 y PDGFR-B). (12)

Tiene indicación para cáncer renal metastásico, hepatocarcinoma, en donde se cuenta con vasta experiencia en el manejo de estos pacientes y la toxicidad relacionada al fármaco. (13,14)

En cáncer de tiroides se han realizado estudios fase 2 y un estudio fase 3 (DECISION), aleatorizando 417 pacientes en donde se ha reportado beneficio en supervivencia libre de progresión (SLP) de 10.8 a 21 meses comparando 800mg/día de sorafenib contra placebo siendo aprobada su indicación para cáncer tiroideo bien diferenciado yodo refractario por la FDA y EMA en noviembre 2013. (2,3)

El perfil de toxicidad de sorafenib reportado en los diferentes estudios de pacientes con cáncer tiroideo incluye síndrome mano-pie (todos los grados 76.3% Grado 3-4 20.3%), diarrea (todos los grados 68.6%, grado 3-4 5.3-0.5%), alopecia (todos los grados 67.1%) y rash/descamación (todos los grados 50.2%, grado 3-4 4.8%). Hubo reducción, interrupción o abandono al tratamiento en 66.2% de los pacientes, documentándose reacciones adversas secundarias severas en >2%: tumores malignos secundarios (4.3%), disnea (3.4%) y derrame pleural (2.9%). (6)

El estudio DECISION fue fundamental para la aprobación de sorafenib en cáncer tiroideo bien diferenciado, e incluyó población norteamericana, europea y asiática. No se incluyó pacientes mexicanos por lo que no se conoce la eficacia de sorafenib en esta población para el tratamiento del cáncer de tiroides bien diferenciado localmente avanzado o metastásico refractario a yodo. Lo anterior cobra especial importancia cuando hablamos de tratamiento con terapias blanco (anticuerpos monoclonales, inhibidores de tirocincinasa) ya que la idiosincrasia entre poblaciones puede generar discrepancia en los resultados terapéuticos o efectos secundarios.

III. PROBLEMA

¿Cuál es la supervivencia libre de progresión con sorafenib en pacientes con cáncer de tiroides bien diferenciado localmente avanzado, recurrente o metastásico refractario a yodo o con dosis acumulada de 600mCi en Hospital Regional Gral. Ignacio Zaragoza?

El cáncer de tiroides es la neoplasia endocrina más frecuente, en México las cifras conocidas son de 3036 casos y 702 muertes relacionadas de acuerdo a lo reportado por cifras de GLOBOCAN en 2012.

Se trata de una neoplasia con comportamiento habitualmente de crecimiento lento y regularmente detectado en fases tempranas de la enfermedad, sin embargo un porcentaje no despreciable de 10-15% de los pacientes tendrán refractariedad al tratamiento de primera línea con subsecuente progresión local o metástasis, para esta clase de paciente anteriormente no se contaba con una terapéutica eficaz y segura en términos de toxicidad.

El sorafenib es un inhibidor multikinasa que posee propiedades antiproliferativas y antiangiogénicas in vitro e in vivo contando con indicación para cáncer renal metastásico y hepatocarcinoma, en donde se cuenta con suficiente experiencia en el manejo de estos pacientes y la toxicidad relacionada al fármaco. En noviembre 2013 fue aprobado para el tratamiento de cáncer de tiroides, al momento no se cuenta con información que avale la reproducibilidad en población mexicana.

Por esta razón los autores de este estudio consideramos adecuado desarrollar un estudio retrospectivo para evaluar la supervivencia libre de progresión en pacientes que han recibido sorafenib.

IV. HIPÓTESIS

El diseño del estudio es descriptivo, retrospectivo, por lo que no requiere hipótesis

V. OBJETIVO

GENERAL.

Conocer la supervivencia libre de progresión con sorafenib en pacientes con cáncer de tiroides bien diferenciado localmente avanzado o metastásico refractario a yodo radioactivo en Hospital Regional Gral. Ignacio Zaragoza

ESPECÍFICOS.

1. Conocer la supervivencia libre de progresión con sorafenib en pacientes con cáncer de tiroides bien diferenciado localmente avanzado o metastásico refractario a yodo en población del Hospital Regional Gral. Ignacio Zaragoza
2. Como objetivos secundarios:
 - a) Describir la supervivencia global de los pacientes.
 - b) Describir las toxicidades más frecuentes asociadas al tratamiento con sorafenib, (ver APENDICE 1).
 - c) Describir las diferencias en el perfil de toxicidad con la reducción de dosis a 600mg/día de sorafenib.
 - d) Valoración de tasas de respuesta utilizando los criterios RECIST versión 2.1 (ver APENDICE)

VI. JUSTIFICACIÓN

El sorafenib se encuentra en el cuadro básico del ISSSTE y se tiene experiencia en el manejo de la toxicidad generada en pacientes con cáncer renal y hepatocarcinoma. Recientemente fue aprobado por COFEPRIS en la indicación de cáncer de tiroides metastásico o refractario.

Los resultados obtenidos del presente estudio, aunque es retrospectivo, permitirá generar información sobre la reproducibilidad en población mexicana y generara información que podrá ser llevada posteriormente de manera prospectiva.

VII. MATERIAL Y MÉTODOS

DISEÑO.

Al ser un estudio retrospectivo no se requiere determinar un tamaño de muestra. Se trata de un estudio observacional y descriptivo.

GRUPO DE ESTUDIO.

Expediente clínico de pacientes con cáncer de tiroides bien diferenciado localmente avanzado o metastásico refractarios a yodo radioactivo tratados en el Servicio de Oncología Médica del Hospital Regional "General Ignacio Zaragoza" ISSSTE en periodo comprendido de Mayo 2012 a Mayo 2016.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN.

- Hombres y mujeres mayores de 18 años derechohabientes del ISSSTE.
- Diagnóstico histopatológico de cáncer de tiroides bien diferenciado en alguna de sus tres variantes: cáncer papilar, cáncer folicular o carcinoma de células de Hurthle.
- Enfermedad localmente avanzada o metastásica refractaria a yodo o que hayan alcanzado dosis acumulada de I¹³¹ de 600 mCi.
- Estado funcional de ECOG 0-2 (ver APÉNDICE 3).
- Pacientes no candidatos a cirugía curativa y/o terapia con radiación.
- Contar con adecuada función renal, hepática y de medula ósea.
- En el caso de mujeres en edad fértil deberán contar con un método de planificación familiar.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.

- Pacientes que tengan antecedente de cáncer o cáncer concurrente de diferente histología al tiroideo en un periodo menor a 5 años al momento de su inclusión (doble tumor primario).
- Pacientes que hayan usado previamente inhibidores de tirosincinasa por cualquier otra indicación médica.

- Pacientes embarazadas.

CRITERIOS DE ELIMINACIÓN.

- Pacientes que durante el curso del estudio queden embarazadas.
- Pacientes que no lleven seguimiento adecuado o abandonen el tratamiento por cualquier causa.
- Pacientes que durante el curso del estudio desarrollen cáncer de diferente histología que conlleve tratamiento quimioterapéutico, radioterapéutico o uso de anticuerpos monoclonales (se permite su permanencia en el estudio si únicamente requieren tratamiento quirúrgico para el manejo del segundo tumor primario).

DEFINICIÓN DE VARIABLES Y UNIDADES DE OBSERVACIÓN.

Variable	Definición	Tipo de variable y medición
Cáncer de tiroides diferenciado	Variedad histológica de carcinoma de tiroides que incluye carcinoma papilar, carcinoma folicular y el carcinoma de células de Hürthle.	Variable categórica nominal Si o no
Cáncer de tiroides metastásico	Se define como enfermedad con extensión a órganos distintos del tumor primario a nivel tiroideo	Variable categórica nominal Si o no
Cáncer de tiroides irreseccable	Se define como tumor con extensión local y/o regional que por sus características o las del	Variable categórica nominal Si o no

	<p>paciente no es candidato a resección.</p> <p>Sin evidencia de lesiones distantes</p>	
<p>Cáncer de tiroides radioyodorresistente</p>	<p>La definición actual de radioyodorresistencia incluye uno o más de los siguientes puntos:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Ausencia de captación desde el comienzo del tratamiento, 2. Pérdida de la capacidad de captación de yodo radiactivo en el seguimiento, 3. Presencia de una o más lesiones metastásicas del cáncer tiroideo diferenciado que no capten yodo radiactivo y 4. Evidencia clínica que el yodo radiactivo no sigue produciendo beneficio a pesar de que exista captación en la lesión metastásica 	<p>Variable categórica nominal</p> <p>Si o no</p>
<p>Supervivencia libre de progresión de la enfermedad</p>	<p>se define como el periodo sin nuevos datos clínicos y/o radiológicos de</p>	<p>Variable continua</p> <p>Meses</p>

	enfermedad, sin evidencia radiológica de nuevas lesiones o crecimiento de las presentes al momento del inicio del tratamiento	
Grados de toxicidad	Remitirse al APÉNDICE 1	Variables categóricas ordinales

CÉDULA DE RECOLECCIÓN DE DATOS.

Formato de captura de todas las variables por investigar de cada uno de los pacientes incluidos en este estudio. (Apéndice 4)

DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO.

Se trata de una cohorte de pacientes con cáncer de tiroides bien diferenciado localmente avanzado, recurrente o metastásico refractario a yodo o con dosis acumulada de 600mCi tratadas con sorafenib en el “Hospital Regional General Ignacio Zaragoza” del ISSSTE, en el servicio de Oncología Médica, desde mayo 2012 hasta mayo 2016. Se registraron en la hoja de recolección de datos de variables a investigar de cada expediente revisado.

Se revisaron 8 expedientes de pacientes con el diagnóstico de cáncer de tiroides bien diferenciado localmente avanzado, recurrente o metastásico refractario a yodo o con dosis acumulada de 600mCi. De los 8 expedientes, no hubo necesidad de excluir o eliminar alguno del mismo. Analizándose de forma total 8 pacientes. Posteriormente se registraron en la hoja de recolección de datos las variables a investigar de cada expediente revisado. Una vez obtenidos los datos, se examinaron individualmente la distribución de cada una de las variables, utilizando gráficas circulares y barras, para mostrar la información recolectada.

VIII. RESULTADOS

Se revisaron 8 expedientes los cuales cumplieron con los criterios de inclusión, exclusión y eliminación antes señalados. De estos pacientes 5 fueron del género femenino y 3 del género masculino, la dosis de I¹³¹ recibida fue variable desde 0 hasta los 600 mCi, la localización de lesiones extratiroides también fue variable sin embargo en 50% de los pacientes se documentaron lesiones metastásicas tanto a nivel ganglionar como pulmonar. (Tabla 1)

Tabla 1. Características de pacientes	
Variables	No. pacientes
<u>TOTAL DE PACIENTES</u>	<u>8</u>
GENERO	
Femenino	5
Masculino	3
<u>DOSIS ADMINISTRADA DE MCI I¹³¹</u>	
Desconocida	1
0	1
100	0
150	0
200	1
250	0
300	1
350	1
400	0
450	1
500	1
550	0
600	1
<u>LOCALIZACION DE LESIONES</u>	
Ganglionar regional	3
Pulmonar	1
Ambas	4

*Información obtenida de Hoja de Recolección de Datos.

El tiempo de aparición de las lesiones metastásicas desde el momento del diagnóstico de cáncer de tiroides se presentó con una mediana de 23 meses. (Tabla 2)

Paciente 1	0
Paciente 2	0
Paciente 3	0
Paciente 4	11
Paciente 5	35
Paciente 6	54
Paciente 7	65
Paciente 8	96
Mediana de tiempo de aparición: 23 meses	

*Información obtenida de Hoja de Recolección de Datos.

De los 8 expedientes incluidos con diagnóstico de cáncer de tiroides bien diferenciado localmente avanzado, recurrente o metastásico refractario a yodo o con dosis acumulada de 600mCi, se encontró que la dosis inicial de sorafenib fue de 800 mg para 4 pacientes (50%), 600 mg para 3 pacientes (37.5%) y de 400 mg para 1 paciente (12.5%). (Tabla 3)

800 mg	4 (50%)
600 mg	3 (37.5%)
400 mg	1 (12.5%)

*Información obtenida de Hoja de Recolección de Datos.

De los 4 pacientes que iniciaron con dosis de 800 mg solo en 2 de ellos hubo tolerancia, los otros 2 hubo necesidad de reducción de dosis a 600 mg. De los 3 pacientes que iniciaron con dosis de 600 mg en 1 de ellos fue posible aumentar dosis a 800 mg. En el paciente que inicio con dosis de 400 mg hubo adecuada tolerancia con posibilidad de aumentar a 600 mg.

Los efectos adversos más frecuentemente asociados fueron gastrointestinales (diarrea grado I-II), dermatológicos (síndrome mano pie grado I-II), y mucositis (GI-II). Solo un paciente amerito suspensión de tratamiento definitivo por presentar mucositis GIII. (Tabla 4)

Diarrea GI-II	4 (50)
Diarrea GIII-IV	0 (0)
Dermatosis/rash GI-II	1 (12.5)
Dermatosis/rash GIII-IV	0 (0)
Síndrome mano-pie GI-II	3 (37.5)
Síndrome mano-pie GIII-IV	0 (0)
Mucositis GI-II	4 (50)
Mucositis GIII-IV	1 (12.5)
Alteraciones hematológicas todos los grados	0 (0)
Otros	1 (12.5)

*Información obtenida de Hoja de Recolección de Datos.

Se obtuvo una mediana en supervivencia libre de progresión de 11.5 meses. (Tabla 5)

Paciente 1	0
Paciente 2	6
Paciente 3	10
Paciente 4	11
Paciente 5	12
Paciente 6	17
Paciente 7	36
Paciente 8	37
Mediana de tiempo de aparición: 11.5 meses	

*Información obtenida de Hoja de Recolección de Datos

IX. DISCUSIÓN

Gracias a los resultados obtenidos en este estudio, se observó que de los 8 pacientes 5 fueron del género femenino (62.5%) y 3 del género masculino (37.5%), lo que sugiere la mayor frecuencia de esta entidad en el género femenino lo que concuerda con lo reportado en la literatura.

Se encontró que la dosis de I¹³¹ recibida fue variada desde el rango de 0 hasta los 600 mCi, lo que nos confirma de igual manera que no existe una dosis establecida, que su administración continua siendo empírica y de acuerdo a las características de cada enfermedad a tratar.

En 50% de los pacientes al inicio de sorafenib se documentaron lesiones metastásicas tanto a nivel ganglionar como pulmonar y que el tiempo de aparición de estas lesiones desde el momento del diagnóstico de cáncer de tiroides se presentó con una mediana de 23 meses.

La dosis inicial de sorafenib fue variada, dependiendo de las características de cada paciente. Observándose que en la mayoría de los casos la tolerancia fue adecuada, con efectos secundarios menores tales como manifestaciones gastrointestinales (diarrea, náusea, vómito) y alteraciones mucocutáneas (síndrome mano/pie, rash, mucositis). En ningún paciente se presentaron alteraciones hematológicas y solo en un paciente fue necesario la suspensión de medicamento a consecuencia de los efectos adversos (mucositis grado III), siendo el otro motivo de suspensión de sorafenib la progresión de la enfermedad.

Por último, se obtuvo una mediana en supervivencia libre de progresión de 11.5 meses, valor muy inferior a los 21 meses en SLP que se ha reportado en los estudios prospectivos, sin embargo la SLP en nuestro estudio es superior a los 10.8 meses de SLP reportada con placebo, lo que implica un beneficio para los pacientes aun cuando es menor al esperado, y siendo este beneficio a expensas de una adecuada calidad de vida y efectos adversos menores secundarios al uso de sorafenib.

X. CONCLUSIONES

Con este estudio, se establece que en nuestra población la indicación más frecuente para el inicio de sorafenib es la presencia yodoresistencia.

Se documentó que el sorafenib es un medicamento con adecuada tolerancia y efectos secundarios menores.

La SPL fue de 11.5 meses, valor inferior a lo reportado en los estudios prospectivos internacionales disponibles, pero superior a lo reportado con uso de placebo.

Este estudio puede derivar en un estudio prospectivo de mayor peso estadístico para confirmar o refutar lo encontrado en esta pequeña población estudiada.

XI. APENDICES

APÉNDICE 1.

Grados de toxicidad hematológica NCI.

	Grado 1	Grado 2	Grado 3	Grado 4
Hemoglobina (anemia)	Normal – 10g/dL	10-8g/dL	8-6.5g/dL	<6.5g/dL
Leucocitos (leucopenia)	Normal – 3000/mm ³	3000-2000/mm ³	2000-1000/mm ³	<1000/mm ³
Neutrófilos (neutropenia)	Normal – 1500/mm ³	1500-1000/mm ³	1000-500/mm ³	<500/mm ³
Plaquetas (plaquetopenia)	Normal – 75000/mm ³	75000-50000/mm ³	50000-25000/mm ³	<25000/mm ³

Grados de toxicidad dermatológica según escala NCI-CTC V3.

Grado 0	No existe toxicidad.
Grado 1	Cuando afecta la cara y no se acompaña de síntomas.
Grado 2	Igual que 1 pero asociado a prurito y afectando un área inferior al 50% de la superficie corporal total.
Grado 3	Cuando la erupción se extiende además de la cara, al tórax, la espalda o a más del 50% de la superficie corporal; o el desarrollo de lesiones confluentes, dolorosas, maculares, papulares, vesiculares, descamativas.
Grado 4	En forma de una dermatitis exfoliativa generalizada y/o con presencia de úlceras.

APÉNDICE 2. Clasificación del estado funcional del Eastern Cooperative Group (ECOG).

ECOG 0	El paciente se encuentra totalmente asintomático y es capaz de realizar un trabajo y actividades normales de la vida diaria.
ECOG 1	El paciente presenta síntomas que le impiden realizar trabajos arduos, aunque se desempeña normalmente en sus actividades cotidianas y en trabajos ligeros. El paciente sólo permanece en cama durante las horas de sueño nocturnas.
ECOG 2	El paciente no es capaz de desempeñar ningún trabajo, se encuentra con síntomas que le obligan a permanecer en la cama durante varias horas al día, además de la noche, pero que no superan el 50% del día. El individuo satisface la mayoría de sus necesidades personales solo.
ECOG 3	El paciente necesita estar encamado más de la mitad del día por la presencia de síntomas. Necesita ayuda para la mayoría de las actividades de la vida diaria, como por ejemplo vestirse.
ECOG 4	El paciente permanece encamado el 100% del día y necesita ayuda para todas las actividades de la vida diaria, como por ejemplo, la higiene personal, la movilización en la cama, e incluso alimentarse.
ECOG 5	El paciente está moribundo o morirá en horas.

XII. REFERENCIAS

1. Granados G, Leon AM, Guerrero FG, Taissoun ZA. Cáncer diferenciado de tiroides: una antigua enfermedad con nuevos conocimientos. *Gaceta Médica de México*. 2014; 150
2. Gupta-Abramson V, Troxel AB, Nellore A, Puttaswamy K, Redlinger M, Ransone K, Mandel SJ, Flaherty KT, Loevner LA, O'Dwyer PJ, Brose MS. Phase II Trial of Sorafenib in Advanced Thyroid Cancer. *J Clin Oncol* 26: 4714-4719. 2008
3. Brose MS, Nutting CM, Sherman SI, Shong YK, Smit J, Reike G, Chung J, Kalmus J, Kappeler C, Schlumberger M. Rationale and design decision: a double blind, randomized, placebo-controlled phase III trial evaluating the efficacy and safety of Sorafenib in patients with locally advanced or metastatic radioactive iodine (RAI)-refractory, differentiated thyroid cancer. *BMC Cancer* 2011, 11:349
4. Worden F. Treatment strategies for radioactive iodine-refractory differentiated thyroid cancer. *Ther Adv Med Oncol*. 2014: Vol 6 (6) 267-279
5. Schneider TC, Abdulrahman RM, Corssmit EP, Morreau H, Smit J, Kapiteijn E. Long-term analysis of the efficacy and tolerability of sorafenib in advanced radio-iodine refractory differentiated thyroid carcinoma: final results of a phase II trial. *European Journal of Endocrinology*. 2012 167: 643-650
6. Brose MS, Nutting CM, Jarzab B, Elisei R, Siena S, Bastholt L, Fouchardiere C, Pacini F, Paschke R, KeeShong Y, Sherman SI, Smit J, Chung J, Kappeler C, Pena C, Molnar I, Schlumberger MJ, et. Sorafenib in locally advanced or metastatic, radioactive iodine-refractory, differentiated thyroid cancer: a randomized, double blind, phase 3 trial. *Lancet*. 2014 July 26; 384(9940): 319-328
7. Fallahi P, Ferrari SM, Mazzi V, Vita R, Benvenga S, Antonelli A. Personalization of Targeted Therapy in Advanced Thyroid Cancer. *Current Genomics*. 2014, 15, 190-202
8. Pitoia F, Califano I, Vázquez A, Faure E, Gauna A, Orlandi A, Vanelli A, Novelli JL, Mollerach A, Fadel A, San Martín A, Figari M, Cabezón C. Consenso intersocietario sobre tratamiento y seguimiento de pacientes con cáncer diferenciado de tiroides. *Rev Argent Endocrinol Metab*. 2014, 52: 85-118
9. Luster M, Clarke SE, Dietlein M, Lassmann M, Lind P, Oyen WJ, Tennvall J, Bombardieri E. Guidelines for radioiodine therapy of differentiated thyroid cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2008. DOI 10.1007/s00259-008-0883-1
10. GLOBOCAN 2012: Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012. WHO
11. DeVitta VT, Lawrence TS, Rosenberg SA. DeVitta, Hellman and Rosenberg's Cancer: Principles of Oncology. Tenth Edition. 2015. Wolters Kluwer Health
12. Velasco L, Sacristan MP. Sorafenib en carcinoma hepatocelular. Informe para la comisión de Farmacia y Terapéutica del Hospital universitario Central de Asturias. 2008
13. Motzer R.J., Hutson T.E., Tomczak P., Michaelson D., Bukowski R., Rixe O., Sunitinib versus Interferon alfa in Metastatic Renal-cell Carcinoma. *N Engl J Med* 2007; 356:115-24

14. Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, et al; for the SHARP Investigators Study Group. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med.* 2008;359(4):378-390
15. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Thyroid Carcinoma. Versión 1.2015
16. Pacini F, Castagna MG, Brilli L, Pentheroudakis et al. Thyroid cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 23 (supplement 7): vii110-vii119, 2012